

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:  
2005年4月7日(07.04.2005)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 2005/030197 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 31/336, 31/496, 31/4706, A61P 33/06

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/001064

(22) 国际申请日: 2004年9月20日(20.09.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
03146951.5 2003年9月26日(26.09.2003) CN

(71)(72) 发明人/申请人: 李国桥(LI, Guoqiao) [CN/CN];  
中国广东省广州市机场路12号66栋601室, Guangdong 510405 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 宋建平(SONG, Jianping) [CN/CN]; 中国广东省广州市机场路12号66栋601室, Guangdong 510405 (CN)。

(74) 代理人: 广州市南锋专利事务所有限公司  
(GUANGZHOU NANFENG PATENT AGENT LIMITED); 中国广东省广州市先烈中路100号省高新技术中心实验楼二楼, Guangdong 510070 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):  
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):  
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: COMPOUND ARTEMISININ

(54) 发明名称: 复方青蒿素

(57) Abstract: The present invention relates to compound artemisinin tablet which can treat multiple drug-resistant pernicious malaria, tertian malaria and quartan malaria and the relationship children formulation such as granules, suspension syrup and powder. The compound consists of artemisinin, piperaquine and primaquine. Clinical tests in southeast Asia countries where malaria prevails demonstrate that the compound is high effective and quick effective. It can shorten the period of treatment and the side effects are lowered. The material costs are lowered. The administration is convenience. It can kill off the gametocyte quickly and cut off reservoir in order to interdict the prevalence of malaria quickly.

(57) 摘要

本发明提供一种治疗多重抗药性恶性疟、间日疟、三日疟等人类疟疾的新药复方青蒿素片及其相关儿童剂型(如颗粒剂、栓剂、混悬糖浆、干粉)。该复方由青蒿素、哌喹、伯氨喹组方制成。通过在东南亚疟疾流行国的临床试验证明, 该药不仅具有当前国内外最优秀的青蒿素类复方抗疟药高效的、速效的疗效, 而且具有疗程更短、副作用更小、原料成本更低、服用更方便的特点, 其快速杀灭配子体, 迅速切断传染源以阻断疟疾传播等, 更是创新的特点。

## 复方青蒿素

### 所属技术领域

本发明涉及治疗疟疾的药物，特别是具有高效速效疗效的复方青蒿素。

5

### 背景技术

现有技术中的治疟药物有的采用青蒿素衍生物（如双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚）与长半衰期的哌喹配伍，使得疗程长，容易使疟原虫产生抗药性；有的用哌喹和伯氨喹的磷酸盐，由于其磷酸盐对胃肠道有副作用，故疗效欠佳。现有技术的治疟药物还存在生产工艺长，成本高，药物稳定保质期短，服用量大等缺点。

10

### 发明内容

本发明的目的旨在克服现有技术的不足而提供一种具有疗程短，副作用更小，原料成本更低、服用更方便、有高效速效的复方青蒿素。

15

本发明的目的是这样实现的：

一种复方青蒿素，用该复方可制成片剂、儿童颗粒剂、栓剂、混悬糖浆或干粉，复方包括以下成份：青蒿素（Artemisinin）、哌喹（Piperaquine）、伯氨喹（Primaquine），三药的配伍比例范围是：

20

青蒿素（Artemisinin）	1 份
哌喹（Piperaquine）	3—9 份
伯氨喹（Primaquine）	0—0.2 份

三药的最佳配比是 1：6：0.6。

——所述的伯氨喹还可单独制成片剂与青蒿素+哌喹的混合片剂同时服用。

25

本发明通 600 多例临床试验，对多重抗药性恶性疟、间日疟和三日疟证明本药具有速效、高效、低毒、短疗程、快速清除传染源以阻断疟疾传播的特点，其疗效、功能明显优于目前国内外的同类药。

### 具体实施方式

按下述配方取量：

30

青蒿素（Artemisinin）	120g
哌喹（Piperaquine）	1200g
伯氨喹（Primaquine）	6g
辅料（羟丙基纤维素等）	适量
制成	1000 片

35

制剂工艺：

将合格的原料分别粉碎，过 100 目筛，然后按处方量准确取原料及辅料，将各组分混合均匀压片或作成各种儿童剂型，包装即成为成品。

本发明复方青蒿素用于治疗各类疟疾（恶性疟、间日疟、三日疟等人类疟疾），尤其是多重抗药性恶性疟，成人总剂量为 2 片，每天服 1 片。

- 5       本复方中的伯氨喹含量每片仅含 6mg，即一天用量，仅用 2 天，此剂量是比常规用量 3 天 67.5mg 减少了 82%，与青蒿素配合应用，经实验研究证明可使恶性疟原虫配子体在首剂服药后 24 小时即完全失去感染性，从而阻断其传播，又无任何副作用。这是该复方使用超低剂量伯氨喹的一大特点。

- 10       由于本复方比任何青蒿素类复方的主要原料的成本更低，体积更小，疗程更短，服用更方便（成人 2 天 2 片），且具有明显杀灭配子体阻断疟疾传播的作用，因而有利于该复方以较低的价格进入发展中国家公立医院，更有利于全球抗疟措施的推广应用。

## 权 利 要 求 书

1. 一种复方青蒿素，其特征在于用该复方可制成片剂、儿童颗粒剂、栓剂、混悬糖浆或干粉，复方包括以下成份：青蒿素（Artemisinin）、哌喹（Piperaquine）、伯氨喹

5 （Primaquine），三药的配伍比例范围是：

青蒿素（Artemisinin） 1 份

哌喹（Piperaquine） 3—9 份

伯氨喹（Primaquine） 0—0.2 份

三药的最佳配比是 1：6：0.6。

10 2. 根据权利要求 1 所述的复方青蒿素，其特征在于所述的伯氨喹还可单独制成片剂与青蒿素+哌喹的混合片剂同时服用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001064

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/336, A61K 31/496, A61K 31/4706, A61P 33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI, EPODOC, PAJ, MEDLINE, CA

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNKI, CFPASS

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN,A,1305810 (CHONGQING KINCARE MEDICINAL DEV CO LTD) 01. Aug. 2001(01.08.2001), see Claims 1-3, P.2.L.9-12	1
X	Natl. Med. J. China, Vol.83, No.12, June 25, 2003 (25.06.2003), SONG Jianping et al, "Clinical observation of Dihydroartemisinin and piperazine in treating falciparum malaria without complication".	1
A	CN,A,1237416(JIANQIAO MEDICINE SCI & TECHNOLOGY IMPOR) 08.Dec. 1999 (08.12.1999),see the whole document	1
A	Phar.Bull. Vol.16, No.1, 1981, WAN Yaode et al,"Study of artemisinin in combination with primaquine in treating malaria".	1
A	Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases, Vol.12, No.4, 1994, LI Xingliang et al,"Effect observation of Piperazine Phosphate in treating pernicious malaria".	1
A	EP,A,0290959 (HOECHST AG) 17. Nov. 1988 (17.11.1988), see the abstract	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06. Dec.2004 (06. 12. 2004)

Date of mailing of the international search report

23 · DEC 2004 (23 · 12 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/CN

6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

SHENG Qian

Telephone No. (86-10)62085235



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2004/001064

Patent Documents cited in international search report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN,A,1305810	01. 08. 2001	WO,A1,0226226	04. 04. 2002
		AU,A,200189506	08. 04. 2002
CN,A,1237416	08. 12. 1999	NONE	
EP,A,0290959	17. 11. 1988	ZA,A,8803209	08. 11. 1988
		DK,A,249688	09. 11. 1988
		AU,A,1567588	10. 11. 1988
		DE,A,3715378	24. 11. 1988
		JP,A,1052714	28. 02. 1989
		HU,A,47846	28. 04. 1989
		PT,AB,87427	31. 05. 1989
		IN,A,166154	24. 03. 1990
		HU,B,200688	28. 08. 1990
		AU,B,614515	05. 09. 1991
		US,A,5219865	15. 06. 1993

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001064

## A. 主题的分类

IPC7: A61K 31/336, A61K 31/496, A61K 31/4706, A61P 33/06

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

WPI, EPODOC, PAJ, MEDLINE, CA

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘, 中国期刊网全文数据库

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN,A,1305810 (重庆健桥医药开发有限公司) 2001 年 8 月 1 日 (01.08.2001), 权利要求 1-3, 说明书第 2 页第 9-12 行	1
X	中华医学杂志, 第 83 卷, 第 12 期, 2003 年 6 月 25 日出版, 宋建平 等 “双氢青蒿素哌喹复方治疗无并发症恶性疟的临床观察”, 第 1099-1100 页	1
A	CN,A,1237416 (广州市健桥医药科技进出口有限公司) 1999 年 12 月 8 日(08.12.1999), 全文	1
A	药学通报, 第 16 卷第 1 期, 1981 年出版, 万尧德 等 “青蒿素伍用伯喹抗鼠疟近期复燃的研究”, 第 9-14 页	1
A	中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 第 12 卷, 第 4 期, 1994 年出版, 李兴亮 等 “复方磷酸哌喹治疗恶性疟效果的观察”, 第 296 页	1
A	EP,A,0290959(HOECHST AG)1988 年 11 月 17 日(17.11.1988), 摘要	1

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

06.12.2004 (06.12.2004)

国际检索报告邮寄日期

23.12.2004 (23.12.2004)

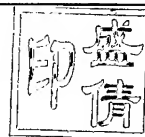
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

盛倩



电话号码: (86-10)62085235

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2004/001064

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN,A,1305810	01. 08. 2001	WO,A1,0226226	04. 04. 2002
		AU,A,200189506	08. 04. 2002
CN,A,1237416	08. 12. 1999	无	
EP,A,0290959	17. 11. 1988	ZA,A,8803209	08. 11. 1988
		DK,A,249688	09. 11. 1988
		AU,A,1567588	10. 11. 1988
		DE,A,3715378	24. 11. 1988
		JP,A,1052714	28. 02. 1989
		HU,A,47846	28. 04. 1989
		PT,AB,87427	31. 05. 1989
		IN,A,166154	24. 03. 1990
		HU,B,200688	28. 08. 1990
		AU,B,614515	05. 09. 1991
		US,A,5219865	15. 06. 1993